

L'ACTION ANTISEPTIQUE
du sulfate neutre d'o-oxyquinoléine
(Sunoxol)

vis-à-vis du Bacille de Löffler

Son application au traitement
des porteurs de germes diphtériques

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier

Le 8 Juillet 1935

PAR

A. GAYRAUD

Pour obtenir le Diplôme de Docteur de l'Université de Montpellier (Mention Pharmacie)

JURY : { MM. HOLLANDE, Professeur, *Président*.
JUILLET, Professeur.
LISBONNE, Professeur. } *Assesseurs.*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
(Pierre-Rouge)

1935

L'ACTION ANTISEPTIQUE
du sulfate neutre d'o-oxyquinoléine
(Sunoxol)

vis-à-vis du Bacille de Löffler

Son application au traitement
des porteurs de germes diphtériques

L'ACTION ANTISEPTIQUE
du sulfate neutre d'o-oxyquinoléine
(Sunoxol)

vis-à-vis du Bacille de Löffler

Son application au traitement
des porteurs de germes diphtériques

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier

Le **Juillet 1935**

PAR

A. GAYRAUD

Pour obtenir le Diplôme de Docteur de l'Université de Montpellier (Mention Pharmacie)

JURY : { MM. HOLLANDE, Professeur, *Président*.
JUILLET, Professeur.
LISBONNE, Professeur. } *Assesseurs.*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
(Pierre-Rouge)

1935

Faculté de Pharmacie de Montpellier

MM.

ADMINISTRATION

FONZES-DIACON (*, I. P. ☼, ☼)...	<i>Doyen.</i>
A. JUILLET (I. P. ☼).....	<i>Assesseur.</i>
LEBLAYE (A. ☼).....	<i>Secrétaire.</i>

MM.

PROFESSEURS

A. FONZES-DIACON (*, I. P. ☼, ☼)...	<i>Chimie minérale.</i>
A. ASTRUC (*, I. P. ☼).....	<i>Pharm. galénique et industrielle.</i>
C. HOLLANDE (I. P. ☼).....	<i>Zoologie et microbiologie.</i>
A. JUILLET (I. P. ☼).....	<i>Botanique et matière médicale.</i>
A. FAUCON (*, I. P. ☼, ☼, C. ✝, G. O. ✝).....	<i>Pharmacie chimique.</i>
E. CANALS, (I. P. ☼).....	<i>Physique.</i>
M. MOUSSERON.....	<i>Chimie organique.</i>
N.....	<i>Chimie analytique et toxicologie.</i>

DOYEN HONORAIRE

M. G. MASSOL (*, I. P. ☼)

M.

PROFESSEUR HONORAIRE

F. JADIN (*, I. P. ☼), Doyen hon. de la Faculté de Pharm. de Strasbourg.

MM.

CHARGÉS DE COURS

FONZES-DIACON (*, I. P. ☼, ☼)...	<i>Toxicologie.</i>
A. ASTRUC (*, I. P. ☼).....	<i>Hydrologie.</i>
HOLLANDE (I. P. ☼).....	<i>Zoologie.</i>
A. JUILLET (I. P. ☼).....	<i>Botanique.</i>
H. FAUCON (*, I. P. ☼, ☼, C. ✝, G. O. ✝).....	<i>Fonctions en chimie organique.</i>
MOUSSERON.....	<i>Chimie biologique.</i>
MOYE, Doyen hon. Fac. de Droit (*, I. P. ☼).....	<i>Législation pharmaceutique.</i>

AGRÉGÉ

M. P. JAULMES, chargé d'Agrégation

MM.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

L. FARRÉ (I. P. ☼).....	<i>Chimie et Pharmacie.</i>
DAUBIAN-DELISLE (*, I. P. ☼)....	<i>Physique.</i>
SUSPLUGAS.....	<i>Histoire naturelle.</i>

NOTA. — La Faculté de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.



A MES PARENTS

A MES MAITRES

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HOLLANDE

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Montpellier

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LISBONNE

*Professeur à la Faculté de Médecine de Montpellier,
Chef de Service à l'Institut Pasteur.*

(1932-1935).

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JUILLET

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Montpellier.

AVANT-PROPOS

Au moment d'exposer le résultat de mes recherches, il m'est agréable d'adresser l'hommage de ma reconnaissance aux Maîtres des Facultés de Pharmacie et de Médecine qui m'ont permis de réaliser la tâche que je m'étais assignée.

Je remercie Monsieur le Professeur HOLLANDE d'avoir accepté la présidence de cette thèse. Son geste souligne toute l'attention bienveillante qu'il n'a cessé de me témoigner d'abord au cours de mes études en m'acceptant dans son laboratoire, ensuite cette année en me prodiguant ses conseils et ses encouragements.

Ma profonde gratitude va à Monsieur le Professeur LISBONNE qui, sur ma demande, m'a accueilli spontanément dans son laboratoire. Après m'avoir inspiré ce travail, il en a suivi le développement avec une attention constante et un intérêt jamais démenti. Je dois la réalisation de ma thèse à ses vastes connaissances qu'il m'a dispensées si largement, tandis que l'exemple de sa prodigieuse activité était pour moi le meilleur encouragement dans l'effort quotidien. Qu'il me permette de lui exprimer ici l'assurance de mon dévouement et de ma reconnaissance.

En acceptant de siéger dans mon jury de thèse, Monsieur le Professeur JUILLET me donne une nouvelle marque de la sympathie qu'il m'a manifestée au cours de mes études.

Je remercie Monsieur le Professeur agrégé JANBON qui m'a

permis l'accès dans son service, et m'a ainsi facilité la réalisation de mon travail clinique.

Mes remerciements vont également à Monsieur le Docteur CARRÈRE, agrégé à la Faculté de Médecine, pour les encouragements sympathiques qu'il m'a prodigués au cours de mes recherches de laboratoire.

Que Monsieur IRISSOU, Pharmacien en chef des Hospices, accepte mes sentiments de gratitude pour ce qu'il a fait pour moi en faveur de ma thèse, et en d'autres circonstances en m'offrant le témoignage de son estime et l'appui de ses conseils.

INTRODUCTION

Un hasard de laboratoire a attiré l'attention de Monsieur le Professeur LISBONNE sur l'action antiseptique remarquable du sulfate neutre d'o-oxyquinoléine ou sunoxol vis-à-vis du bacille diphtérique en milieu albumineux.

Les sérums antidiphtériques renvoyés à leur date de périmation à l'Institut Bouisson-Bertrand étaient depuis longtemps utilisés, après coagulation, comme milieux d'ensemencement du bacille diphtérique ; leur propriété antitoxique ne leur confère aucune action antimicrobienne. Ainsi avait-on à sa disposition, constamment, du sérum de cheval aseptique pour refaire des milieux de recherche de la diphtérie. A partir d'une certaine époque, les cultures tentées sur de pareils milieux restant toujours stériles, la cause de cette stérilité fut rapidement rapportée à la présence de sunoxol dans les sérums ; en effet, depuis une certaine date, on ajoutait de façon constante aux sérums une faible quantité de cet antiseptique à cause de sa puissante action antimycosique. C'est seulement à partir du jour de l'emploi de ces milieux sunoxolés que toute culture devint impossible, alors qu'auparavant les sérums privés de sunoxol s'étaient toujours montrés d'excellents milieux de culture. Le sunoxol se révélait donc comme possédant une action empêchante vis-à-vis du bacille de Löffler en milieu albumineux. De là l'idée de traiter les por-

teurs de germes diphtériques par des [insufflations rhinopharyngées de cette substance convenablement adaptée à cet usage.

Plus généralement et en se basant sur l'action bien établie du sunoxol sur les champignons, il convient peut-être d'envisager des conditions de parenté biologique pour expliquer l'action de l'oxyquinoléine sur le bacille diphtérique, résultat immédiat du travail que nous présentons ; en effet, le bacille diphtérique, en tant que corynébactérie, se rapproche des champignons en général et plus spécialement du bacille de Koch, dont BIDAULT et URBAIN en 1928 ont déjà éprouvé la faible résistance en culture à l'action infertilisante du sunoxol.

CHAPITRE PREMIER

Avant de présenter notre travail de laboratoire et de clinique, il convient de grouper dans un même chapitre des notions de base concernant l'antiseptique choisi, le germe et les porteurs.

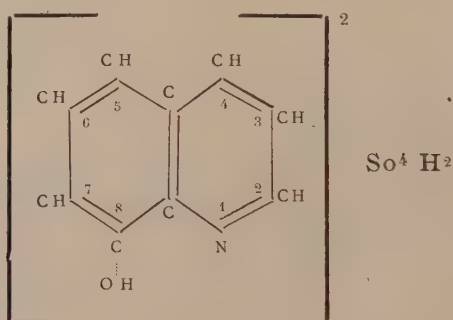
En effet, une étude sommaire du sulfate neutre d'o-oxy-quinoléïne s'impose pour souligner ses puissantes propriétés antiseptiques vis-à-vis de nombreux germes pathogènes ; puis, celle du bacille diphtérique mettra en évidence ses caractères morphologiques et cultureux qui servent à son diagnostic bactériologique.

Enfin nous traiterons brièvement de la notion de « porteurs de germes » avant de rappeler les procédés déjà proposés en vue de leur désinfection.

I. — PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES

DU SULFATE NEUTRE D'O-OXYQUINOLÉINE (1)

Le sulfate neutre d'o-oxyquinoléine (sunoxol) a pour formule : $(C^9 H^6 OHN)^2, So^4 H^2$ ou, en formule développée :



Son principe actif est dû à la base 8-oxyquinoléine. L'action bactéricide est indépendante de l'acide qui salifie la base

(1) Nous avons puisé les renseignements concernant les propriétés physico-chimiques et antimicrobiennes du sunoxol dans les deux thèses de M. CHAVATTE (Paris, 1933) et Mlle DESSAIGNES (Lyon, 1935), qui nous ont été transmises obligeamment par le service scientifique des Établissements Kuhlmann.

oxyquinoléine et la rend soluble dans l'eau. Mais, selon les travaux de VAN WINKELE et CHRISTIANSEN en 1929, les sels formés avec l'acide sulfurique et l'acide citrique seraient plus bactéricides que les autres.

Propriétés physiques.

Le sulfate neutre d'o-oxyquinoléine est une poudre jaune clair, non hygroscopique, d'odeur légèrement safranée. Le point de fusion est de 177° environ.

Il est très soluble dans l'eau, même à froid ; les solutions aqueuses prennent une coloration jaune ; elles sont peu altérables sauf si elles sont soumises à un chauffage prolongé à l'ébullition. Le pH des solutions à 1/1000^e de sunoxol est 3,9. Cette concentration en ions hydrogène est sans influence coagulante sur les protéines et les tissus musculaires.

Le sunoxol est soluble dans la glycérine surtout lorsqu'on le dissout préalablement dans son poids d'eau ; soluble dans l'alcool à 70° à raison de 1 %, à la condition de dissoudre d'abord le sunoxol dans 24 parties d'eau et d'y ajouter ensuite 78 parties d'alcool à 90° ; dans l'alcool à 95° il n'est soluble qu'à raison de 0,1 %. Par contre le chlorhydrate d'oxyquinoléine contenu dans le soluté alcoolique à 2 % est plus soluble dans l'alcool à 90°.

Le sunoxol se dissout facilement dans un mélange alcool-acétone et dans le chloroforme. Il est insoluble dans l'éther et les corps gras. On peut facilement disperser la solution hydro-glycérinée de sunoxol à 33 % dans un excipient gras quelconque, à la condition qu'il entre dans la composition de l'excipient de la lanoline. On prépare ainsi les pommaades et onguents au sunoxol.

Propriétés chimiques.

L'oxyquinoléine est précipitée des solutions aqueuses de sunoxol par l'addition de sels alcalins (solutions de carbonate, bicarbonate, borate, acétate de soude) et par tous les sels constitués par un acide faible et une base forte, hydrolysés en zone alcaline de pH 7,2.

Les solutions aqueuses de sunoxol donnent la réaction des sulfates (précipitation par le chlorure de baryum), des précipités colorés avec les sels de métaux lourds : un précipité vert-jaune avec les sels de cuivre (eau d'Alibour), vert-saumon avec les sels de cobalt, bleu-vert avec les sels de fer.

Cette réaction est utilisée pour l'identifier : précipiter l'oxyquinoléine par un sel alcalin, recueillir le précipité sur un filtre, le laver, le dissoudre dans l'éther et ajouter, après évaporation de l'éther, un peu de solution étendue de perchlorure de fer : il se forme une coloration ou un précipité vert-bleu. Sensibilité : 1/10.000.

Pour les recherches du sunoxol dans l'urine on utilise le sulfate de cuivre ammoniacal.

Incompatibilités.

Les sels alcalins constitués par un acide faible et une base forte, par exemple le borate de soude, les sels de métaux lourds (sels de fer, etc...).

Résultats antérieurs des déterminations du pouvoir antimicrobien des sels d'Oxyquinoléine (du Sunoxol en particulier).

Différents auteurs ont étudié ce pouvoir en cherchant tantôt le pouvoir infertilisant, tantôt le pouvoir antiseptique.

En 1913, SEIFFERT et HÜNE étudient l'action du chinisol (1) sur le staphylocoque doré et constatent une action inhibitrice au taux de 1/30.000. Avec les bacilles d'Eberth, Para A, Para B, avec les bacilles d'Hoffmann et de Löffler, le pouvoir empêchant se montre moins considérable et la concentration capable d'arrêter le développement microbien s'échelonne entre les taux de 1/10.000 et 1/30.000.

En 1926, HEUBNER et SIEGEL, utilisant également le chinisol, obtiennent une action empêchante :

sur le staphylocoque, au taux de 1/50.000

sur le streptocoque, » » 1/50.000

sur le colibacille, » » 1/20.000

alors qu'il faut, d'après LIESE,

un contact de 10 heures avec une solution au 1/100 pour
tuer le staphylocoque,

un contact de 20 heures avec une solution au 1/100 pour
tuer le streptocoque,

un contact de 30 heures avec une solution au 1/100 pour
tuer le colibacille.

BROWNING et ses élèves soulignent ensuite l'importance des milieux de culture dans l'évaluation des taux infertilisants et microbicides des différents antiseptiques : ainsi les substances des séries hétérocycliques dérivées de la quinoléine auraient la propriété d'être plus actives en milieu sérum qu'en milieu peptoné.

PEREZ et DE OLIVEIRA, en 1922 et 1924, signalent l'action inhibitrice du sunoxol sur plusieurs microbes : les staphylocoques, la bactérie charbonneuse, la Pasteurella aviaire ne se développent plus quand le bouillon de culture est additionné de 1/180.000^e de produit.

(1) Ne pas confondre le terme « **chinisol** » qui est le sulfate double d'oxyquinoléine et de potasse, avec le « **quinosol** » qui est le sulfate neutre d'oxyquinoléine ou sunoxol.

LORDAT, JACOB et BIDAULT publient, en 1927, des essais relatifs à la puissance empêchante du sunoxol sur les champignons :

jusqu'au taux de $1/20.000$ aucun des champignons banaux ne se développe sur bouillon-carotte peptoné ; il faut arriver au taux de $1/400$ et $1/100$ et une immersion de 12 heures pour les tuer.

En 1928, BIDAULT et URBAIN trouvent que l'action empêchante du quinosol (sunoxol) sur le bacille de Koch est très élevée. Aucune culture ne se développe en bouillon glycérim renfermant $1/200.000$ de cette substance.

En 1933, CHAVATTE reprend les recherches sur le sunoxol et trouve que le produit à une concentration de $1/20.000$ empêche le développement de toutes les bactéries.

La même année, Mlle AÏROFF fixe le taux empêchant du quinosol vis-à-vis du staphylocoque à $1/60.000$.

Enfin, en 1935, Mlle DESSAIGNES présente des résultats intéressants sur l'action du sunoxol vis-à-vis de nombreux germes :

pour le groupe Coli-Eberth, le taux inhibant varie de $1/35.000$ à $1/60.000$;

pour le *Proteus vulgaris*, de $1/35.000$ à $1/50.000$;

pour le Coli-bacille, de $1/30.000$ à $1/50.000$;

pour le streptocoque, de $1/250.000$ à $1/600.000$.

Ces auteurs concluent à la puissante action empêchante, parfois stérilisante, du sunoxol à l'égard de divers germes pathogènes ; il reste à étudier son action spécifique vis-à-vis du bacille diphtérique ; ce germe, selon les expériences publiées dans le chapitre deuxième, est particulièrement sensible à la présence du sunoxol à des taux variant suivant les milieux employés.

II. — RAPPEL DES CARACTÈRES DU BACILLE DIPHTÉRIQUE EN VUE DE SON DIAGNOSTIC.

Après une étude sommaire de l'antiseptique, celle du bacille diphtérique traite des différences morphologiques et culturales que présente ce germe avec les bacilles diphtérimorphes. Ces dernières notions ont présidé à une sorte de contrôle systématique du germe mis en cause, avant l'application du traitement clinique aux malades ; ainsi, nous avons pu écarter de nos observations plusieurs cas de porteurs de germes diphtérimorphes pour ne présenter que des cas de vrais porteurs de bacille de Löffler.

Le bacille de Klebs-Löffler appartient à la famille des corynébactéries. A côté de lui il existe des germes qui, par suite de leur ressemblance, ont été désignés sous le nom de bacilles diphtérimorphes.

Anciennement, on avait appelé pseudo-diphtériques des germes diphtériques vrais mais dénués de virulence. Aujourd'hui on peut admettre avec les auteurs qu'il existe :

1^o des bacilles diphtériques vrais, virulents ou non ;

2^o des bacilles diphtérimorphes :

 bacille d'Hoffmann,

 » cutis communis,

 » de la xérose conjonctivale.

Ces deux derniers ne peuvent guère entraîner de confusion que lors des prélèvements effectués dans le nez et les yeux. Le bacille d'Hoffmann, au contraire, existe dans la gorge et partout où l'on peut trouver le bacille diphtérique.

Caractères du bacille de Löffler.

Aspect. — Chez l'homme, on le trouve dans les fausses membranes, disposé en amas de bâtonnets droits ou incurvés, souvent renflés aux extrémités. Il est dit « en haltère ».

Dans les cultures, on distingue trois variétés, selon la longueur et la disposition :

- forme longue (5 μ environ) en paquets d'épingles ;
- » moyenne (3 μ environ) en V en L, en palissade ;
- » courte (2 μ environ) forme coccobacille en V.

Colorations. — Il prend le gram mais se décolore facilement par l'alcool.

Il présente des granulations parfois nombreuses, visibles au gram.

Ces granulations ou corpuscules polaires se colorent métachromatiquement et sont fréquentes chez les bacilles issus d'une culture récente.

Caractères cultureux. — En bouillon Martin il y a apparition de trouble en 24 heures, puis formation d'un voile en surface. La clarification se fait à la longue en même temps qu'on observe la chute du voile en grumeaux.

En sérum coagulé apparaissent des colonies blanches ou grises, à surface granuleuse, dites « en tâche de bougie ». Ces cultures s'agrandissent et atteignent parfois 5 mm. de diamètre.

En milieu anaérobie (gélose profonde de VEILLON) on observe des colonies sur toute la profondeur de la piqure d'ensemencement.

Le bacille de Löffler possède une action fermentative constante sur le glucose que tous les auteurs ont reconnue. ROTHE a mis de plus en évidence la fermentation du lévulose ; en milieu « bleu horizon » de COSTA TROISIER et DAUVERGNE il y aurait fermentation du glucose, lévulose, maltose, galactose. En milieu solide il n'y a jamais fermentation de saccharose.

La virulence est variable ; une injection sous-cutanée de 1 cc. de culture de bacille diphtérique virulent faite en sérum de cheval tyndalisé tue le cobaye en 48 heures.

Caractères du bacille d'Hoffmann.

Aspect. — C'est un bacille court, en forme de « navette » (BARBIER), de grain d'orge (MARTIN). Il est trapu et se dispose régulièrement.

Coloration. — Il garde bien le gram et les corpuscules polaires sont rares.

Caractères cultureux. — En bouillon Martin pas de voile mais une collerette.

En sérum coagulé, présence de colonies à contours irréguliers, plates, jaunâtres. Le centre n'est pas surélevé.

En gélose de Veillon le bacille d'Hoffmann ne pousse qu'en surface.

Le bacille ne fait fermenter aucun sucre.

Il n'est pas virulent et ne produit pas de toxine.

Caractères du bacterium cutis commune.

Il a le même aspect et les mêmes caractères de culture que le bacille de Löffler.

En bouillon il ne donne pas de voile.

En Veillon il est aérobic strict.

Il fait fermenter le saccharose, pas le glucose.

Il n'est pas virulent et ne donne pas de toxine.

III. — LA PROPHYLAXIE DES PORTEURS DE GERMES DIPHTÉRIQUES.

On ne peut parler actuellement de la pathogénie d'un germe sans envisager la notion de terrain et d'immunité. L'exposé qui suit limite le problème aux porteurs de germes diphtériques et aux procédés utilisés en vue de leur désinfection.

Après avoir constaté que la diphtérie pouvait se contracter au contact d'individus anciennement guéris, les auteurs n'ont pas tardé à insister sur le fait que les sujets contaminés devenaient et souvent pendant longtemps « porteurs de bacilles ».

Selon l'ancienneté de la contagion Louis MARTIN classe les porteurs de bacilles en :

1^o *Porteurs précoces* qui commencent une diphtérie après contact avec le malade ;

2^o *Porteurs anciens* qui se rencontrent dans les milieux contaminés où l'on a constaté la diphtérie depuis longtemps.

D'autres auteurs adoptent la classification suivante, basée sur les antécédents cliniques des malades :

1^o *Porteurs convalescents* (à bacilles virulents) qui, après avoir contracté la diphtérie, présentent dans leur gorge ou leur nez du bacille de LÖFFLER ;

2° *Porteurs sains* qui, sans avoir contracté la maladie, hébergent le bacille (virulent ou non) à l'état de saprophyte.

Le problème des porteurs de germes dans son importance épidémiologique est lié aux facteurs virulence du bacille et immunité de l'hôte ; le bacille virulent est peu dangereux pour le porteur convalescent à la suite de l'immunité active conférée par la maladie ; de même pour le porteur sain qui possède une immunité soit naturelle soit acquise par la vaccination ; mais le porteur « neuf » qui sans immunité entre dans un milieu contaminé a des chances de contracter la diphtérie.

Le degré de contagion est variable selon les collectivités où elle se manifeste : dans des familles touchées par la diphtérie on constate 50 pour 100 de porteurs ; dans des groupements autres, mais vivant d'une vie familiale, les porteurs atteignent 10 pour 100 si les premiers porteurs ne sont pas isolés, 2 à 5 pour 100 si on intervient dès le début. Dans les hôpitaux d'enfants SACQUEPÉE signale 12 % de porteurs ; GRAHAM SMITH 10,4 %.

Enfin l'armée, qui représente un vaste champ d'expérience, fournit un nombre de porteurs inférieur à 10 % en période d'épidémie ; le chiffre s'abaisse à 0,7 % en dehors de ces périodes.

A côté de la diversité de ces taux, la durée de positivité des porteurs qui ne sont pas traités s'élève à peu près constamment à plus de 3 semaines ; L. MARTIN note la disparition des germes dans les 2/3 des cas au bout d'un mois. COSTA TROISIER et DAUVERGNE indiquent les chiffres suivants :

Porteurs convalescents :	35 %	en 15 jours ;
» »	56 %	en 30 jours ;
Porteurs sains	50 %	en 8 jours ;
» »	80 %	en 30 jours.

LESNÉ donne un temps moyen de 28 jours.

Donc les bacilles diphtériques ne disparaissent pas spontanément de la gorge des porteurs ; de plus un ensemencement peut être négatif et le suivant positif ; on admet généralement que les porteurs de germes ne sont rendus à la vie commune qu'après deuxensemencements négatifs à 6 jours d'intervalle.

Il faut enfin signaler que des conditions anatomo-pathologiques peuvent favoriser la persistance du bacille : hypertrophie des amygdales, végétations adénoïdes, lésions chroniques rhino-pharyngiennes.

IV. — PROCÉDÉS DE STÉRILISATION DES PORTEURS DE GERMES.

LEREBOULLET signale « la multiplicité des procédés proposés qui prouve à elle seule leur valeur relative ».

Pour mémoire nous donnons un aperçu rapide des plus connus.

Les procédés chimiques ont eu les premiers la faveur des cliniciens : eau oxygénée et liqueur de Labarraque sous forme de gargarismes, bleu de méthylène et glycérine iodée en badigeonnages des amygdales et de la luette.

VINCENT et BELLOT font faire des inhalations en mettant dans 500 cc. d'eau bouillante une cuillerée à café du mélange suivant :

Iode	20 gr.
Gaïacol	2 gr.
Acide thymique	0 gr. 25
Alcool à 60°	200 gr.

MILLER base sa thérapeutique sur des inhalations de formol et LOMRY sur des seringages du nez et de la gorge avec l'eau oxygénée ou une solution iodo-iodurée. Les essais de MUNCHMEYER avec un dégagement d'iode au niveau des tissus de

la gorge et ceux des Américains avec le chlore gazeux se sont révélés peu efficaces.

LESNE et ARTIN conseillent le sérum hypertonique à 50 ‰ et AMMANN des pulvérisations avec un mélange d'eau et d'une mixture à base de teinture de ratanhia, teinture de myrrhe et essence de menthe poivrée.

LEREBOULLET et COURTOIS proposent des instillations avec une solution de gonacrine à 1/200, 1/100, 1/50 ou une solution de novarsénobenzol titrée à raison de 0 gr. 15 de produit actif pour 2 cc. d'eau préparée au moment de l'emploi.

Ces deux antiseptiques seraient efficaces et seraient les meilleurs agents de désinfection connus jusqu'à ce jour ; aussi nous étudierons plus loin l'action de l'oxyquinoléine comparativement aux résultats publiés par les deux auteurs.

Enfin BORNGEN traite systématiquement les porteurs de germes avec du jus de citron, administré simultanément par le nez et la bouche ; dans tous les cas il aurait constaté la disparition définitive du bacille diphtérique après 10 jours de traitement.

Nous ferons un simple rappel des *procédés biologiques* et physiques. L. MARTIN a préparé un sérum antimicrobien susceptible d'être administré en pulvérisations, inhalations ou pastilles. Les conclusions de LABBÉ et CANAT dans un rapport à la Société médicale des Hôpitaux en 1926 sont nettement en faveur de ce procédé.

LÉGROUX, de l'Institut Pasteur, a proposé la formule suivante à base de sérum antimicrobien :

Sérum antidiphtérique porphyrisé .	10 gr.
Novarsénobenzol Billon	0 gr. 90
Benjoin pulvérisé	1 gr.
Carbonate de Bismuth	100 gr.

BROWNLIE pratique la vaccinothérapie par injections sous-cutanées d'un vaccin obtenu à l'aide de bacilles diphtériques tués, et ARTIN a voulu créer une immunité locale rhinopharyngée avec l'anatoxine ou avec un filtrat sur bougie d'une culture de bacille diphtérique.

Enfin, se basant sur l'antagonisme entre le pneumobacille de Friedlander et le bacille diphtérique noté par GATÉ, LESBRE badigeonne la gorge des porteurs de germes avec une culture de pneumobacille.

Les procédés physiques se sont révélés peu actifs dans l'ensemble : en 1913, à Lyon, on préconise l'air chaud ; ce traitement a été repris par DUJARRIC DE LA RIVIÈRE.

A Bordeaux, SABRAZÈS remplace l'air chaud par l'oxygène. Les rayons X et les rayons ultra-violets ont été à la base d'essais réalisés à l'hôpital Trousseau.

Tous ces procédés rapidement mentionnés sont ou insuffisants dans leur action antiseptique ou irritants pour les muqueuses du patient.

La question de la stérilisation des porteurs de germes reste entière, et il nous a paru intéressant d'étudier la valeur antiseptique de l'oxyquinoléine sur un germe aussi tenace que le bacille de Löffler.

CHAPITRE II

RECHERCHES PERSONNELLES SUR L'ACTION IN-VITRO DU SUNOXOL SUR LE BACILLE DIPHTÉRIQUE.

La première partie de ces recherches tend à préciser les résultats obtenus en essayant de cultiver le bacille diphtérique (type américain) sur des milieux favorables, tels que le sérum de cheval coagulé, le bouillon ordinaire, le bouillon Martin, enfin le bouillon ordinaire glucosé à 1 %, additionnés d'une quantité connue de sunoxol. (Recherche de l'action inhibitrice ou empêchante).

Dans la deuxième partie, nous chercherons à évaluer quelle quantité de sunoxol il faut ajouter à une culture pure de bacille diphtérique pour tuer le germe et dans combien de temps on arrive à ce résultat. (Recherche de l'action antiseptique ou germicide.)

I. — Recherches des propriétés empêchantes.

Cultures de Bacille diphtérique sur milieux au sunoxol.

1) En sérum coagulé sunoxolé.

Dans des tubes stériles nous répartissons aseptiquement 6 cc. de sérum frais de cheval et nous préparons d'autre part, avec de l'eau distillée stérile, des solutions de sunoxol à 1/100, 1/200, 1/300, 1/400, 1/500.

Nous choisissons l'une de ces solutions selon le taux que l'on veut obtenir et nous l'ajoutons en quantité déterminée aux tubes de sérum, de façon à obtenir la gamme suivante : 1/1000, 1/2000, 1/4000, 1/6000, 1/8000, 1/10.000, 1/12.000.

Les tubes sont mis à l'étuve à coagulation à 75-80°, puis abandonnés au refroidissement. Nous portons nos milieux à 37° durant 48 heures pour contrôler leur stérilité, puis nous les ensemençons abondamment avec une culture de bacille diphtérique sur bouillon âgée de 48 heures. Après séjour à l'étuve à 37°, nous enregistrons les résultats suivants :

Au bout de 18 heures, présence de colonies dans les tubes correspondant aux taux de 1/12.000, 1/10.000, 1/8.000 ; le milieu à 1/6.000 a présenté quelques rares colonies entre le 5^e et le 9^e jour après l'ensemencement.

Les autres tubes, abandonnés durant 14 jours à l'étuve, sont demeurés stériles. Sauf au cours de la première expé-

rience où les milieux positifs ont présenté des cultures très variables, nous avons noté une augmentation du nombre des colonies en raison inverse de la concentration en sunoxol : ainsi le tube à $1/12.000$ a toujours été le plus riche en colonies. De plus les colonies n'ont jamais présenté une tendance à s'étendre.

Nous avons essayé de voir s'il y avait une modification dans la vitalité culturale des germes qui ont poussé sur milieu sérum gélifié sunoxolé. Dans ce but, nous avons repiqué systématiquement 3 jours après l'ensemencement les colonies des milieux à $1/12.000$, $1/10.000$, $1/8.000$, $1/6.000$ sur des tubes de sérum ordinaire et sur des tubes de sérum sunoxolé à taux identique. Parallèlement nous avons ensemencé sur bouillon ordinaire, songeant que le passage direct de sérum à sérum pouvait parfois ne rien donner. Nous avons pu observer au bout de 18 heures des colonies rares en sérum ordinaire, un léger voile à la 36^e heure en bouillon, mais pas de colonie sur les milieux sunoxolés ; même les germes appartenant au milieu à $1/12.000$ qui ont poussé en présence de la plus faible quantité d'antiseptique n'ont pas donné de sub-culture sur le second milieu à $1/12.000$.

Au bout de quelques jours, les colonies sur sérum ordinaire ne prennent pas d'extension, tandis que sur bouillon le trouble s'accroît et le voile devient de plus en plus abondant. Les tubes à base d'antiseptique sont restés stériles durant 14 jours.

Après avoir multiplié nos expériences, nous pouvons dire qu'en milieu sérum gélifié, le sulfate neutre d'o-oxyquinoléine empêche totalement la culture du bacille diphtérique à partir du taux de $1/4.000$; les propriétés empêchantes (retardement de culture) apparaissent dès le taux de $1/6.000$.

De plus même au taux de $1/12.000$ qui est la concentration la moins élevée de nos expériences nous avons remarqué une impossibilité de repiquage sur milieu sunoxolé au même taux.

2) **En bouillon ordinaire et en bouillon Martin sunoxolés.**

Dans des ballons stériles nous répartissons aseptiquement 50 cc. de bouillon ordinaire de pH. = 7,4. Nous avons choisi à dessein des ballons à flancs largement évasés donnant au milieu le maximum de surface d'ensemencement.

Lors de nos premiers essais, nous avons opéré avec des dilutions s'échelonnant de 1/1.000 à 1/12.000. Après vérification de la stérilité de nos milieux par un séjour à l'étuve, nous avons ensemencé avec une culture de 48 heures en bouillon. Les milieux ensemencés sont demeurés négatifs durant 14 jours à 37° et les repiquages sur sérum ordinaire pratiqués au 4^e et 7^e jour ont été négatifs. Nos doses d'antiseptique étaient trop élevées.

Nos expériences suivantes ont été faites parallèlement en bouillon ordinaire et en bouillon Martin avec les dilutions suivantes :

1/15.000, 1/20.000, 1/25.000, 1/30.000, 1/40.000, 1/50.000, 1/75.000, 1/100.000.

Après 48 heures d'étuve à 37°, nous constatons la présence d'un voile léger et d'un trouble peu apparent dans le ballon à 1/100.000 et un voile seul dans le ballon à 1/75.000.

4 jours après l'ensemencement, nous repiquons sur sérum gélinifié ordinaire tous nos ballons demeurés stériles.

Au 5^e jour, le ballon à 1/50.000 se trouble faiblement et nous constatons que son repiquage pratiqué la veille est positif. Par contre, les repiquages des ballons à 1/30.000, 1/25.000, 1/20.000, 1/15.000 sont négatifs et le restent durant 8 jours. Les ballons à leur tour demeurent négatifs durant 14 jours.

Les essais de contrôle que nous avons faits nous ont donné des variantes peu importantes : dans le ballon à 1/100.000 le voile une fois n'est apparu en abondance qu'au bout de

72 heures bien que présentant un trouble en 48 heures. D'autre part le bouillon à 1/50.000 ne s'est troublé qu'au bout de 4 jours.

La moyenne des résultats en bouillon ordinaire et en bouillon Martin ont été identiques.

En conclusion, nous pouvons dire qu'en bouillon le sulfate neutre d'oxyquinoléine empêche totalement la culture du bacille diphtérique à partir du taux de 1/40.000. Les propriétés empêchantes apparaissent dès le taux de 1/50.000 et se manifestent par un retard de culture.

3) En bouillon glucosé à 1 % et sunoxolé.

Nous avons cherché à savoir si dans un milieu encore plus favorable au bacille diphtérique tel qu'un bouillon glucosé à 1 % le sunoxol aurait une action identique à celle qu'il nous a révélée en bouillon ordinaire et en bouillon Martin.

Nous avons réparti dans des ballons stériles 50 cc. de bouillon de pH. = 7,4, et nous avons ajouté une solution stérile de glucose à 30 % en quantité suffisante pour avoir un pourcentage de 1 %. Après vérification du pH. qui n'a pas eu de modification sensible, nous avons ajouté le sunoxol de façon à obtenir les dilutions suivantes :

1/1.000, 1/10.000, 1/20.000, 1/30.000, 1/40.000, 1/50.000.

Après contrôle à l'étuve pour vérifier la stérilité de nos milieux, nous avonsensemencé les milieux avec une culture de 48 heures en bouillon ordinaire. Nous avons porté à l'étuve à 37° et nous avons enregistré les résultats suivants :

Après 48 heures nous observons un trouble dans les ballons à 1/50.000, 1/40.000, 1/30.000. Le ballon à 1/20.000 ne se trouble qu'au bout de 3 jours, alors que les ballons précédents contiennent un voile. Les autres ballons demeurent clairs

durant 14 jours et leurs repiquages sur sérum gélifié sont stériles.

Il faut donc un taux de sunoxol de 1/10.000 pour empêcher totalement la culture du bacille diphtérique en bouillon glucosé à 1 %.

A la dose de 1/20.000 nous avons déjà observé des propriétés inhibantes qui se sont manifesté par un retard de culture.

L'addition de glucose au bouillon diminue donc l'action bactéricide du sunoxol vis-à-vis du bacille diphtérique.

II. — Recherches des propriétés stérilisantes.

Essais de stérilisation de cultures de bacille diphtérique par le sunoxol.

I. Essai de stérilisation d'une culture en bouillon.

Nous avons utilisé pour nos premiers essais une culture de bacille diphtérique en bouillon âgée de 48 heures. Nous avons ajouté à cette culture une quantité de solution de sunoxol déterminée de façon à obtenir une dilution de 1/40.000, taux à partir duquel l'antiseptique nous a révélé en bouillon des propriétés empêchantes. Au bout d'un quart d'heure, demi-heure, une heure, deux heures, vingt-quatre heures, quarante-huit heures, nous prélevons V gouttes de culture que nous repiquons sur sérum gélifié. Tous les tubesensemencés ont présenté des cultures plus ou moins abondantes au bout de 18 heures d'étuve.

La dilution essayée s'est donc révélée insuffisamment concentrée malgré l'essai d'un contact de 48 heures.

Nous avons poursuivi nos expériences avec les dilutions de : 1/5.000, 1/10.000, 1/15.000, 1/20.000, 1/25.000. Les repiquages après contact de un quart d'heure et de demi-heure ont tous été positifs ; mais tous ont été négatifs après une heure, deux heures, cinq heures.

Après d'autres tentatives confirmant nos premiers résultats,

nous avons essayé des concentrations plus élevées : $1/3.000$, $1/1.000$, $1/500$, dans le but de rendre l'action plus rapide. Mais les ensemencements de un quart d'heure et de demi-heure de contact ont toujours été positifs. Les résultats après une heure de contact ont été négatifs.

Donc, au taux de $1/25.000$, le sulfate neutre d'o-oxyquinoléine stérilise après une heure de contact une culture en bouillon de 48 heures.

2. Méthode du fil (Koch).

Il nous a paru intéressant d'apprécier la valeur de l'antiseptique sur des produits desséchés. Nous avons utilisé le procédé d'évaluation directe dit « procédé au fil ».

Nous avons coupé un fil de soie blanche en fragments de 2 cm. de long ; après les avoir enveloppé dans plusieurs doubles de papier filtre, nous les avons stérilisés à l'autoclave.

D'autre part, nous avons préparé des solutions de sunoxol aux taux suivants :

$1/5.000$, $1/10.000$, $1/25.000$, $1/50.000$, $1/75.000$, $1/100.000$, ainsi qu'une culture de bacille diphtérique sur gélose, que nous émulsionnons soigneusement dans de l'eau physiologique. Nous n'utilisons pas une culture en bouillon qui, renfermant des grumeaux, ne nous permettrait pas d'avoir un enduit microbien d'égale épaisseur sur toute la surface des fils.

Les fils de soie sont trempés dans l'émulsion microbienne où ils sont abandonnés pendant 24 heures, puis desséchés à l'abri de toute souillure ; cette dessiccation doit être complète et rapide ; dans ce but, nous avons exposé les fragments de soie chargés de microbes à l'action du vide, sur l'acide sulfurique à basse température, après les avoir déposés dans une boîte de Pétri dont le couvercle est remplacé par du papier filtre stérilisé.

Dans chacun des tubes contenant les diverses solutions d'antiseptique nous plongeons deux fils chargés de microbes desséchés. Nous laissons en contact 1/2 heure à la température du laboratoire. Après ce bain désinfectant, les fils sont lavés soigneusement à l'eau stérilisée puis portés dans 6 ballons contenant 40 cc. environ de bouillon. Nous portons à l'étuve à 37° et nous enregistrons les résultats suivants :

au bout de 48 heures, culture dans les ballons 1/100.000, 1/75.000, 1/50.000, 1/25.000. Les ballons à 1/10.000 et 1/5.000 sont restés clairs même après 14 jours d'étuve.

Donc, au taux de 1/10.000, le sulfate d'oxyquinoléine a un pouvoir de stérilisation totale vis-à-vis de produits desséchés qui ont été enduits au préalable d'une émulsion homogène de Bacille diphtérique.

3. Comparaison du Novarsenobenzol et de la Gonacrine avec le Sunoxol dans leur action in-vitro sur le bacille de Löffler.

Nous comparerons successivement les divers taux empêchants, puis les taux antiseptiques.

Taux empêchants. — Sur sérum coagulé, LEREBoullet et Courtois constatent une action empêchante à partir du taux de 1/200.000 pour la gonacrine, 1/5.000 pour le novarsénobenzol.

Nous avons trouvé au cours de nos multiples essais des propriétés légèrement empêchantes à 1/6.000, totalement à 1/4.000.

Sur bouillon ordinaire et bouillon Martin, on a constaté une propriété empêchante de la gonacrine au taux de 1/100.000, du novarsénobenzol au taux de 1/10.000. Le sunoxol nous

donne un taux de $1/40.000$ qui s'abaisse jusqu'à $1/10.000$ si on opère en bouillon glucosé à 1% .

Taux antiseptiques. — La gonacrine à la concentration de $1/5.000$ après un quart d'heure de contact stérilise complètement une culture de 48 heures de bacille diphtérique en bouillon.

Le novarsénobenzol même à la concentration de $1/100$ et après 7 heures de contact ne réussit pas à tuer le bacille diphtérique ; toutefois, après contact de 24 heures, on arrive à une stérilisation à la dose de $1/5.000$.

Le sunoxol n'a pas présenté la même rapidité de stérilisation que la gonacrine ; en un quart d'heure nous n'avons pu stériliser les cultures même à la concentration de $1/500$; mais nous avons atteint un résultat après une heure de contact dès la dose de $1/25.000$.

CHAPITRE III

TECHNIQUE CLINIQUE

Avant de présenter nos observations, nous allons indiquer la technique générale du traitement des porteurs de germes telle que M. LISBONNE et Mlle LABRAQUE-BORDENAVE l'avaient pratiquée lors de leurs premières recherches et telle que nous l'avons réalisée au Pavillon Pasteur et en ville auprès des malades qui nous ont été signalés.

Chez tous les porteurs des prélèvements systématiques du nez et de la gorge ont été effectués ; les malades reconnus positifs et traités à l'hôpital ont été isolés jusqu'à leur libération.

Le diagnostic du bacille a reposé sur les caractères des colonies, la décoloration au gram, la recherche des corpuscules par la méthode au bleu acétique de FAILLIÈRES, la culture en anaérobiose en Veillon ; enfin une confirmation du diagnostic de bacille diphtérique vrai nous a souvent été fournie par la vitesse d'électrophorèse suivant la technique de SEIGNEURIN.

Les poudres utilisées dans les traitements contenaient : la première 1 gr. de sunoxol mélangé à 100 gr. de carbonate de bismuth ; la seconde une teneur double en produit actif.

Les appareils qui nous ont servi sont très simples : ce sont des pulvérisateurs que livre l'Institut Pasteur aux laboratoires d'armée, dans une caissette facilement transportable,

comprenant un vaporisateur muni d'un tube de caoutchouc et une série d'embouts de verre individuels, droits ou coudés, que l'on stérilise au préalable. La soufflerie est assez puissante pour lancer un jet de poudre à 0 m. 50 de hauteur.

La poudre étant introduite dans le vaporisateur, on pratique des insufflations deux fois par jour et assez abondantes. On recommande au porteur de germes de se moucher soigneusement avant chaque insufflation et de ne pas s'alimenter après le traitement, pour que l'antiseptique reste le plus longtemps possible dans la gorge et le nez.

Pour les malades qui ont eu la diphtérie, on commence le traitement dès leur guérison clinique. Alors ils deviennent pour nous de simples porteurs.

Les trois premiers jours on utilise la poudre la moins concentrée, puis au quatrième jour la poudre la plus concentrée.

On continue le traitement même après obtention d'un premier prélèvement négatif ; on attend d'avoir 3 prélèvements négatifs à la suite dans un délai de 6 à 8 jours avant de libérer le porteur. Un premier prélèvement négatif suivi d'un autre positif est considéré comme sans valeur.

Lorsque la chose a été possible, nous avons refait des prélèvements sur des porteurs traités depuis longtemps au Pavillon des Contagieux ; ils ont toujours été négatifs.

Ajoutons enfin que si nous avions disposé de centaines de cas, nous aurions essayé des instillations dans le nez et la gorge de solutions aqueuses de sulfate neutre d'oxyquinoléine aux taux de 1/200, ou 1/100 ; nous avons choisi les pulvérisations de poudre qui, par leur jet abondant, tapissent les muqueuses sur toute leur surface. L'insufflation ne provoque pas de suffocation, tout au plus un picotement des yeux qui est de courte durée. Même les enfants de quelques mois traités suivant cette méthode ont très bien supporté le produit et son mode d'application.

I. — OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBS. 1. — Olgarz G .., 25 ans.

Porteur sain. Bacille long.

Traitement commencé le 12 novembre 1934. Ensemencements du nez et de la gorge négatifs les 15, 17 et 20 novembre. — Sorti le 21 novembre.

Premier résultat négatif après quatre jours de traitement. Négativité maintenue pendant six jours.

OBS. 2. — Jean S..., 21 ans.

Porteur convalescent après une diphtérie. Bacille moyen et long. Non vacciné.

Reçoit le 27 novembre au matin 20 cc. de sérum antidiphtérique ; le soir 20 cc. à 5000 unités. — Traitement commencé le 28 novembre. Ensemencements du nez sont négatifs. Ensemencements de gorge positifs les 20, 30 novembre et 1^{er} décembre. Ensemencements négatifs les 3, 5, 8, 10 décembre 1934. — Sorti le 18 décembre 1934 après nouveau prélèvement de contrôle.

Premier résultat négatif après six jours de traitement. Négativité maintenue pendant plus de huit jours.

OBS. 3. — Marcelle G..., 12 ans.

*Porteuse convalescente après une diphtérie. Bacille long.
Non vaccinée.*

Reçoit le 12 novembre 20 cc. de sérum antidiphtérique à 5.000 unités ; le 13 nov. 50 cc. de sérum ; le 14 nov. 30 cc. de sérum. — Prélèvements du nez négatifs les 28, 30 novembre et 3 décembre. — Traitement commencé le 28 novembre. Ensemencements négatifs les 10, 13 et 15 décembre. — Sortie le 18 décembre 1934.

*Premier résultat négatif après huit jours de traitement.
Négativité maintenue pendant neuf jours.*

OBS. 4. — Isabelle R..., 8 ans.

*Porteuse convalescente après une diphtérie. Bacille moyen.
Non vaccinée.*

A reçu du sérum à son arrivée à l'hôpital. Gorge positive au moment de l'arrêt du traitement au sérum. — Traitement commencé le 22 décembre. Prélèvements positifs les 25 et 28 décembre. Ensemencements négatifs les 31 décembre, 2 et 7 janvier.

*Premier résultat négatif après dix jours de traitement.
Négativité maintenue pendant huit jours.*

OBS. 5. — Madame A..., 32 ans.

Porteuse convalescente après une diphtérie maligne. Bacille moyen.

On a fait de la sérothérapie à dose massive à cette malade, qui reçoit, en 10 jours, environ deux litres de sérum.

En date du 24 janvier, on constate la positivité persistante du nez et de la gorge. — On commence le traitement à l'oxyquinoléine. Prélèvement positif le 26 janvier. Ensemencements négatifs les 28 janvier, 1^{er} et 3 février. *Premier prélèvement négatif après quatre jours de traitement. Négativité maintenue pendant sept jours.*

OBS. 6. — V..., 16 ans.

Porteur convalescent après une diphtérie. Bacille long.

A reçu au total environ 400 cc. de sérum.

Traitement commencé le 30 janvier. Prélèvements encore positifs les 3 et 6 février. Ensemencements négatifs les 8, 11, 14 et 18 février.

Premier prélèvement négatif après dix jours de traitement.

Négativité maintenue pendant douze jours.

OBS. 7. — Louis P..., 9 ans.

Porteur sain. Bacille moyen.

Traitement commencé le 1^{er} janvier, terminé le 16. Prélèvement nasal négatif au 31 décembre. Prélèvement de la gorge positif au 31 décembre. Ensemencements négatifs les 6, 9 et 13 janvier 1935. Un quatrième prélèvement de contrôle le 15 janvier est négatif.

Premier résultat négatif après six jours de traitement.

Négativité maintenue plus de huit jours.

OBS. 8. — Odette L..., 14 ans.

Porteuse saine. Bacille long.

Entrée le 18 janvier 1935. Sortie le 26 janvier. Prélèvements négatifs les 21, 24 et 26 janvier.

Premier résultat négatif après quatre jours de traitement.

Négativité maintenue pendant six jours.

OBS. 9. — Madame R..., 30 ans.

Porteuse convalescente après une diphtérie. Bacille long.

A reçu de façon précoce du sérum antidiphtérique qui a arrêté sa maladie. Reste porteuse après guérison clinique.

Traitement commencé le 21 janvier, terminé le 2 février. Ensemencement positif le 24 janvier. Ensemencements négatifs les 26 et 29 janvier et 2 février.

*Premier résultat négatif après six jours de traitement.
Négativité maintenue pendant huit jours.*

OBS. 10. — Soldat S..., 21 ans.

*Porteur convalescent après une diphtérie. Bacille moyen.
Vacciné.*

A reçu 60 cc. de sérum antidiphtérique.

Traitement commencé le 4 février 1935. Prélèvements positifs les 4, 11 et 14 février ; négatif le 9 février. Ensemencements négatifs les 18, 22, 25 et 28 février.

*Premier résultat négatif après quinze jours de traitement.
Négativité maintenue pendant onze jours.*

OBS. 11. — Ernest N..., 21 ans.

Porteur sain. Bacille long.

Traitement commencé le 9 février 1935. Prélèvements positifs les 8 et 10 février. Prélèvements négatifs les 13, 18 et 21 février.

*Premier résultat négatif après cinq jours de traitement.
Négativité maintenue pendant neuf jours.*

OBS. 12. — Mathilde ..., 6 ans.

Porteuse saine. Bacille moyen.

Début du traitement le 14 février 1935. Prélèvements de la gorge seuls positifs les 15 et 19 février. Prélèvement négatif le 21. Traitement abandonné du 28 février au 15 mars pour rougeole et température élevée. — Prélèvements toujours positifs les 8 et 12 mars. Ensemencements négatifs les 18, 21, 26, 28 mars 1935.

Première négativité après douze jours de traitement. Deuxième négativité trois jours après la reprise du traitement. Négativité maintenue pendant onze jours.

OBS. 13. — Jeanne F..., 6 ans.

Porteuse saine. Bacille moyen.

Traitement commencé le 21 février. Prélèvements positifs les 26, 28 février, 4 mars. Ensemencements négatifs les 6, 9, 16 et 20 mars.

Premier résultat négatif après quinze jours de traitement. Négativité maintenue pendant quinze jours.

OBS. 14. — Henri A..., 8 mois.

Porteur sain. Entré avec diagnostic confirmé de coryza diphtérique. Bacille long.

Traitement commencé le 22 février 1935. Ensemencement positif le 23 février. Ensemencements négatifs les 25, 29 février et 7 mars.

Premier résultat négatif après quatre jours de traitement. Négativité maintenue pendant onze jours.

OBS. 15. — Claudine S..., 6 mois.

Porteuse saine, entrée avec diagnostic de coryza diphtérique. Bacille long.

Traitement commencé le 15 février. Prélèvement nasal positif le 26 février ; prélèvement négatif le 1^{er} mars. Ensemencements positifs les 4 et 7 mars. — Traitement interrompu du 10 au 24 mars pour rougeole et forte poussée thermique. — Traitement repris le 24 mars. Prélèvement positif le 24 mars. Ensemencements négatifs les 28 mars, 1^{er} et 5 avril.

Résultats imprécis à la suite de l'arrêt du traitement durant une quinzaine de jours. — Premier résultat négatif quatre jours après la reprise du traitement. Négativité maintenue pendant huit jours.

OBS. 16. — Marie-Paule X..., 21 ans.

Porteuse convalescente après une diphtérie. Bacille long.

La malade a reçu très tôt du sérum qui a enrayé la maladie. La gorge contient du germe malgré la guérison clinique. Le nez est négatif.

Traitement commencé le 14 mars. Prélèvements positifs les 14 et 18 mars. Ensemencements négatifs les 20, 22, 25 et 27 mars.

Premier prélèvement négatif après sept jours de traitement. Négativité maintenue pendant huit jours.

OBS. 17. — Geneviève..., 21 ans.

Porteuse convalescente après une diphtérie. Bacille long.

A reçu environ 400 cc. de sérum. Gorge positive après cessation du sérum.

Traitement à l'oxyquinoléïne commencé le 23 mars. Prélèvement positif le 25 mars. Ensemencements négatifs les 26, 30 mars et 2 avril.

Premier prélèvement négatif après cinq jours de traitement. Négativité maintenue pendant huit jours.

OBS. 18. — Renée S..., 4 ans.

Porteuse saine entrée avec le diagnostic de coryza diphtérique. Bacille moyen.

Prélèvement nasal positif le lundi 25 mars ; gorge négative. — Traitement commencé le 27 mars. Ensemencements rhino-pharyngés négatifs les 1^{er}, 4 et 8 avril 1935.

Premier prélèvement négatif après six jours de traitement. Négativité maintenue pendant huit jours.

OBS. 19. — Lucette..., 3 ans.

Porteuse saine entrée avec le diagnostic de coryza diphtérique. Bacille long.

Prélèvement positif le 2 avril. Traitement commencé le

2 avril. Ensemencements rhino-pharyngés négatifs les 8, 11 et 15 avril 1935.

*Premier prélèvement négatif après sept jours de traitement.
Négativité maintenue pendant huit jours.*

OBS. 20. — Georgette..., 8 ans.

*Porteuse saine. Diagnostic d'entrée de Coryza diphtérique.
Bacille long.*

Traitement commencé le 3 avril. Prélèvement nasal positif le 5 avril 1935. Ensemencements rhino-pharyngés négatifs les 8, 11 et 14 avril.

*Premier prélèvement négatif après huit jours de traitement.
Négativité maintenue pendant sept jours.*

OBS. 21. — René P..., 5 ans.

Porteur sain. Bacille moyen.

Traitement commencé le 8 avril 1935. Prélèvements positifs les 10 et 12 avril. Ensemencements rhino-pharyngés négatifs les 13, 16 et 19 avril 1935.

*Premier prélèvement négatif après six jours de traitement.
Négativité maintenue pendant six jours.*

OBS. 22. — Janine P..., 7 ans.

Porteuse saine. Bacille moyen.

Prélèvement positif le 6 avril. Traitement commencé le 8 avril. Ensemencements négatifs les 10, 12 et 17 avril 1935.

*Premier prélèvement négatif après trois jours de traitement.
Négativité maintenue pendant sept jours.*

OBS. 23. — Charlot P..., 3 ans.

*Porteur convalescent après une diphtérie. Bacille moyen.
Non vacciné.*

A reçu du sérum de façon précoce qui a enrayé la maladie.
Prélèvements de gorge positifs malgré la guérison clinique.

Traitement commencé le 8 avril 1935. Ensemencements négatifs les 10, 12 et 17 avril.

*Premier prélèvement négatif après trois jours de traitement.
Négativité maintenue pendant sept jours.*

OBS. 24. — Joseph H..., 15 ans.

Porteur convalescent après une diphtérie. Bacille long.

A reçu environ 700 cc. de sérum antidiphtérique.

Prélèvements positifs les 6, 9 et 11 avril. Traitement local commencé le 12 avril. Ensemencements négatifs les 16, 19 et 23 avril 1935.

Premier prélèvement négatif après quatre jours de traitement. Négativité maintenue pendant huit jours.

OBS. 25. — Henri R..., 21 ans.

Porteur sain. Bacille moyen.

Entré le 14 avril 1935. Prélèvement positif le 15 avril. Traitement commencé le 14 avril. Ensemencements négatifs les 19, 23 et 26 avril.

Premier prélèvement négatif après cinq jours de traitement. Négativité maintenue pendant huit jours.

OBS. 26. — Soldat D..., 21 ans.

Porteur convalescent après une diphtérie. Bacille long.

A reçu du sérum qui a arrêté l'extension de la maladie. Prélèvements de gorge positifs malgré guérison clinique.

Le malade est laissé du 15 avril au 1^{er} mai sans traitement pour voir s'il deviendrait négatif dans ce laps de temps. Positivité persistante. — Traitement commencé le 30 avril. Prélèvements négatifs les 3, 7 et 10 mai 1935.

Premier prélèvement négatif après quatre jours de traitement. Négativité maintenue pendant huit jours.

OBS. 27. — Marcel B..., 8 ans.

Porteur sain. Bacille moyen.

Entré au Pavillon Pasteur le 24 avril 1935. Traitement commencé le 30 avril. Prélèvement positif le 2 mai. Ensemencements négatifs les 4, 6 et 10 mai.

Premier prélèvement négatif après quatre jours de traitement. Négativité maintenue pendant sept jours.

OBS. 28. — Joseph S., 30 ans.

Porteur sain. Bacille moyen.

Traitement commencé le 1^{er} mai. Prélèvement du nez négatif. Prélèvement de gorge positif le 4 mai. Ensemencements négatifs les 7, 10 et 13 mai.

Premier prélèvement négatif après sept jours de traitement. Négativité maintenue pendant sept jours.

OBS. 29. — Mlle D..., 28 ans.

Porteuse saine. Bacille long.

Traitement commencé le 8 mai. Prélèvement positif le 9 mai. Ensemencements négatifs les 11, 14 et 17 mai.

Premier résultat négatif après quatre jours de traitement. Négativité maintenue pendant sept jours.

OBS. 30. — Marius C..., 17 ans.

Porteur convalescent après une diphtérie. Bacille moyen.

Prélèvement du 27 confirmant le diagnostic d'angine diphtérique.

A reçu, les 27, 28 et 29 avril, des doses massives de sérum antidiphtérique.

Le 30 avril, la gorge est débarrassée de ses fausses mem-

branes, mais le prélèvement reste abondamment positif. Traitement local au sunoxol commencé le 1^{er} mai. Ense-mencements rhino-pharyngés négatifs les 4, 7 et 10 mai 1935.
Premier résultat négatif après quatre jours de traitement.
Négativité maintenue pendant sept jours.

OBS. 31. — Guy, 10 mois.

Porteur sain, entré avec diagnostic de coryza diphtérique.
Bacille long.

L'enfant isolé est laissé sans traitement par l'oxyquino-léine du 19 avril au 4 mai, soit durant un délai de 15 jours.

Au terme de ces 15 jours, le prélèvement nasal est tou-jours positif. — Traitement commencé le 5 mai. Prélève-ment du nez positif le 5 mai. Prélèvement de gorge est négatif. Prélèvements des 14, 18 et 20 sont négatifs.

Premier résultat négatif après dix jours de traitement.
Négativité maintenue pendant sept jours.

OBS. 32. — Renée G..., 20 ans.

Porteuse convalescente après une diphtérie. Bacille moyen.
Non vaccinée.

A reçu les 10, 11 et 12 mai 100 cc. de sérum antidiph-térique. Les 13 et 14 les doses journalières on été abaissées à 50 cc. — Traitement antimicrobien commencé le 14 mai. Prélèvements négatifs les 19, 22 et 25 mai.

Premier résultat négatif après six jours de traitement.
Négativité maintenue pendant sept jours.

OBS. 33. — Fernand S..., 21 ans.

Porteur convalescent après une diphtérie. Bacille long.

A reçu : le 20 mai 60 cc. de sérum antidiphtérique ;
le 21 mai 100 cc. ; le 22 mai 50 cc. ; le 23 mai 40 cc.

— Traitement commencé le 24 mai 1935. Ensemenements négatifs les 21 mai, 3 et 5 juin.

Premier résultat négatif après cinq jours de traitement. Négativité maintenue pendant huit jours.

OBS. 34. — Rose A..., 65 ans.

Porteuse saine. Bacille long.

Entrée le 25 mai. Traitement commencé le 26 mai. Prélèvements négatifs les 30 mai, 2 et 6 juin.

Premier résultat négatif après cinq jours de traitement. Négativité maintenue pendant huit jours.

OBS. 35. — Soldat V..., 21 ans.

Porteur sain. Bacille long.

Traitement commencé le 30 mai. Prélèvements négatifs les 2, 5 et 7 juin.

Premier résultat négatif après trois jours de traitement. Négativité maintenue pendant six jours.

OBS. 36. — Soldat H..., 21 ans.

Porteur sain. Bacille long.

Traitement commencé le 31 mai 1935. Prélèvements négatifs les 3, 5 et 7 juin.

Premier résultat négatif après quatre jours de traitement. Négativité maintenue pendant cinq jours.

OBS. 37. — Jeanne B..., 6 ans.

Porteuse saine. Bacille long.

Traitement commencé en novembre 1934. On est arrivé en quelques jours à stériliser la gorge, non le nez. L'enfant ayant eu un bec-de-lièvre présente des malformations nasales qui gênent ou même suppriment la pénétration des insufflations.

Notes spéciales
concernant les observations 26 et 31.

A dessein nous avons abandonné 15 jours sans traitement à l'oxyquinoléine deux porteurs de germes, l'un sain (obs. 31), l'autre convalescent (obs. 26) ; c'est pour contrôler si le germe disparaîtrait spontanément de la gorge ou du nez durant ce laps de temps qui dépasse de loin la moyenne de nos résultats de traitement.

Mais les prélèvements effectués au terme de ces 15 jours ont été aussi abondants qu'au début. Par la suite, dès le début du traitement, les germes ont disparu presque aussitôt.

II. — OBSERVATIONS NON PERSONNELLES.

En plus des 37 observations que nous venons de présenter, nous signalons une douzaine d'observations prises en 1930, et qui ont fait l'objet de la publication initiale de MM. LISBONNE, DEVÈZE et Mlle LABRAQUE-BORDENAVE à la Société des Sciences Médicales de Montpellier sur ce sujet.

La méthode utilisée a été identique à la nôtre. Dans 12 cas variés (porteurs anciens ou récents, enfants ou adultes), on a obtenu 11 fois la disparition du bacille diphtérique dans un délai variant de 4 à 10 jours.

Dans un seul cas le germe fut plus résistant ; il résista à 16 jours de traitement, puis disparut spontanément par la suite.

III. — COMPARAISON DES RÉSULTATS CLINIQUES DU NOVARSÉNOBENZOL ET DE LA GONACRINE AVEC L'OXYQUINOLÉINE.

Les observations de LEREBOULLET et COURTOIS qui ont utilisé le novarsénobenzol et la gonacrine prouvent un effet certain de ces deux antiseptiques dans le traitement des porteurs de germes diphtériques.

Sur 79 traitements par le novarsénobenzol, ils obtiennent 48 bons résultats qui se traduisent par une stérilisation obtenue en un temps inférieur à 8 jours, 27 cas médiocres, 4 échecs, 10 récidives ; la moyenne générale du temps nécessaire à la stérilisation est de 6 jours.

Sur 28 traitements à la gonacrine, les auteurs notent 13 bons résultats, 9 résultats médiocres, 6 échecs, 7 cas de récidive ; la moyenne générale s'élève à 8,4 jours.

Nous publions 37 observations personnelles du traitement par le sulfate d'oxyquinoléine. Nous avons noté parmi elles 15 porteurs convalescents et 22 porteurs sains, dont 6 coryza diphtériques.

La répartition est la suivante : 29 bons résultats (la plupart des temps de stérilisation sont inférieurs à 6 jours), 6 cas médiocres, 1 échec qui fait l'objet de la dernière observation.

Durant le traitement les malades ont conservé la stérilité de leur gorge ou de leur nez, sous contrôle effectif de 3 prélèvements, de 6 à 12 jours. On a observé 2 cas de récidive.

Longuement après la période de traitement, nous avons pu faire des prélèvements de contrôle sur les porteurs traités par nous (obs. 2, 7, 9, 17, 20, 21, 22, 23, 29) ; même après

un délai allant de 1 à 4 mois, nous n'avons jamais observé de récédive.

Enfin la moyenne générale des temps de stérilisation avec le sunoxol s'élève à 5, 6 jours, légèrement inférieure au temps des guérisons avec le novarsénobenzol, nettement inférieure de 2 jours à la moyenne de la gonacrine.

Les pourcentages établis sont en faveur de l'oxyquinoléine. Alors que le novarsénobenzol donnait :

61,7 % de bons résultats,
35 % de résultats médiocres,
5 % d'échecs,

et la gonacrine : 46 % de bons résultats,
33 % de résultats intermédiaires,
21 % d'échecs,

le sulfate neutre à d'o-oxyquinoléine fournit :

81,1 % de bons résultats,
16,2 de résultats intermédiaires,
2,7 % d'échecs.

CONCLUSIONS

Le sulfate neutre d'o-oxyquinoléine s'est révélé comme un antiseptique de choix *in vivo* à l'égard du bacille de Löffler.

In vitro, il a des propriétés empêchantes à des taux variables selon les milieux choisis pour les essais de culture : en sérum gélifié elles se manifestent à la dose de 1/4.000, en bouillon Martin et en bouillon ordinaire à la dose de 1/40.000, enfin, en bouillon glucosé à la dose de 1/10.000.

D'autre part, ajouté à une culture pure de Bacille diphtérique âgée de 48 heures en bouillon ordinaire, il est capable après une action prolongée de une heure, de tuer le bacille à la dose de 1/25.000. Une concentration plus élevée ne paraît pas écourter la durée nécessaire à la stérilisation de la culture.

In vivo, le sulfate neutre d'o-oxyquinoléine permet d'obtenir la stérilisation du rhino-pharynx des porteurs de germes diphtériques en un temps moyen de 8 jours dans 81,1 % des cas. Le produit s'est révélé moins rapide dans son action stérilisante dans 16,2 %. Enfin il a été impuissant dans 2,7 % des cas.

Cette méthode de traitement des porteurs de germes diphtériques à l'aide du sunoxol est simple, efficace et parfaitement supportée ; à ces divers titres, elle mérite d'entrer dans la pratique courante et d'être plus longuement expérimentée dans les centres hospitaliers. Nous espérons qu'en d'autres mains elle révélera rapidement son degré d'efficacité.

BIBLIOGRAPHIE

- ARLOING. — Prophylaxie de la diphtérie. Traitement des porteurs de germes par les insufflations de sérum sec. (*Paris Médical*, 1919, p. 149.)
- AVIRAGNET, WEILL HALLÉ et P.-L. MARIE. — Prophylaxie de la diphtérie, ses méthodes et leurs applications. (*L'Hôpital*, juin 1921, n° 48.)
- BESSON et EHRINGER. — La pratique de la désinfection, p. 328. (Baillière et Fils, Editeurs, Paris, 1926.)
- BIDAULT et URBAIN. — Action du sulfate neutre d'o-oxyquinoléine sur le bacille tuberculeux. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1928, t. 99, p. 461.)
- BORNGEN. — *Bull. de l'Institut Pasteur*, n° 10, Paris, 31 mai 1935.
- BOUBHÉ. — Les porteurs de bacille diphtérique. (*Thèse doctorat en médecine*, Paris-1913.)
- BOYER. — Données sur le bacille diphtérique et les pseudo-diphtériques. (*Marseille Médical*, 15 janvier 1926.)
- BRUÈRE. — Quinoléine, quinosol, sunoxol et yatrène. (*Bull. de l'Assoc. des docteurs en pharmacie des Universités de France*, tome XVI, 1927, p. 134.)
- CHAVATTE. — Recherches expérimentales et cliniques sur le sulfate neutre d'o-oxyquinoléine. (*Thèse docteur-vétérinaire*, Paris, 1933.)
- COSTA, TROISIÈRE, DAUVERGNE. — Les porteurs de germes diphtériques. (*Soc. de Biol.*, Paris, 1918, p. 1005.)

- COURTOIS. — Le traitement des nourrissons porteurs de germes diphtériques par le novarsénobenzol et la gonacrine. (*Thèse* docteur en médecine, Paris, 1930.)
- DAUVERGNE. — Le diagnostic du bacille de la diphtérie. (*Thèse* doctorat en médecine, Strasbourg, 1921.)
- DEBRÉ et LELONG. — La prophylaxie de la diphtérie. (*La Clinique*, avril 1928.)
- DESSAIGNES (Mlle). — Contribution à l'étude du pouvoir infertilisant du sunoxol vis-à-vis de quelques microbes pathogènes. (*Thèse* doctorat en pharmacie, Lyon, 1935.)
- DOPTER et SACQUEPÉE. — Précis de bactériologie. (Librairie Baillière et Fils, Paris, 1921.)
- DUJARRIC DE LA RIVIÈRE et ROUCHÉ. — Lutte contre les porteurs de germes diphtériques. (*Gazette des Hôp.*, 30 mai 1914.)
— Traitement des porteurs de germes diphtériques par l'air chaud. (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, Paris, 3 mai 1921.)
- HOLLANDE et Mlle CRÉMIEUX. — Le pouvoir toxique des matières colorantes d'aniline vis-à-vis des microbes. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1928, t. 99, p. 542.)
- JUILLET et GALAVIELLE. — La pratique microscopique. (Doin, Éditeur, Paris, 1923.)
- LEBEAU et COURTOIS. — Etude des oxyquinoléines. (*Traité de Pharmacie Chimique*, t. II, p. 699.)
- LEREBoullet. — Les notions nouvelles sur la prophylaxie et le traitement de la diphtérie. (*Rev. Méd. française*, nov. 1926.)
- LEREBoullet et GOURNAY. — Note sur la désinfection des nourrissons porteurs de germes diphtériques. (*La Sc. Méd. Pratique*, 1^{er} décembre 1929.)
- LISBONNE, DEVÈZE, Mlle LABRAQUE-BORDENAVE. — Archives de la Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen, 1930, et *Paris Médical* 1930.
- MARFAN. — Leçons cliniques sur la diphtérie. (Masson, 1905.)
- MARTIN et LOISEAU. — Le Bacille diphtérique. (*Bull. Méd.*, Paris, 1921, n° 13.)

NOBECOURT et LEREBoulLET. — Fréquence des porteurs de germes diphtériques. (*Arch. de Méd. des Enfants*, 1931, p. 66.)

RAMON et ZOELLER. — La rhino-vaccination antitoxique et en particulier antidiphtérique. (*Ac. de Méd.*, 28 juin 1927, et *Presse Médicale*, 27 août 1927.)

SACQUEPÉE. — Les porteurs de germes. (*Bull. de l'Institut Pasteur*, n° 16, Paris, 1910.)

TRON. — Essai de vaccination locale en vue de la stérilisation des bacilles diphtériques. (*Bolletino della Sezione italiana della Societa internazionale di microbiologia*, t II, fasc. 4, avril 1930.)

VINCENT, PILOD et ZOELLER. — La prophylaxie de la diphtérie dans les collectivités. (*Presse Méd.*, 15 octobre 1921.)

En ma qualité de Censeur de
tour j'ai lu la Thèse ayant pour
titre :

*L'Action antiseptique du sulfate neutre
d'o-oxyquinoléine (Sunoxol) vis-à-vis
du Bacille de Löffler, son application
dans le traitement des porteurs de ger-
mes diphtériques,*

par M. A. GAYRAUD.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 24 Juin 1935.

Le Professeur,
HOLLANDE.

Vu :

Montpellier, le 25 Juin 1935.

le Doyen :

Pour le Doyen,
L'Ascenseur délégué :

A. JUILLET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 26 Juin 1935.

Le Recteur,
TAILLIART.

TABLE DES MATIÈRES

Avant-Propos	9
Introduction	11
CHAPITRE PREMIER	13
I. Propriétés générales du sulfate neutre d'o-oxyquinoléine.	14
Propriétés physiques	15
Propriétés chimiques	16
<i>Résultats antérieurs des déterminations du pouvoir anti-</i> <i>microbien des sels d'oxyquinoléine (du sunoxol en par-</i> <i>ticulier)</i>	16
II. Rappel des caractères du bacille diphtérique en vue de son diagnostic	19
Caractères du bacille de Löffler	20
Caractères du bacille d'Hoffmann	21
Caractères du <i>Bacterium cutis commune</i>	22
III. La Prophylaxie des porteurs de germes diphtériques ...	23
IV. Procédés de stérilisation des porteurs de germes	26
Procédés chimiques	26
» biologiques	27
» physiques	28

CHAPITRE II. — Recherches personnelles sur l'action in vitro du sunoxol sur le bacille diphtérique	29
I. Recherche des propriétés empêchantes (<i>cultures de bacille diphtérique sur milieu au sunoxol</i>)	30
1) En sérum coagulé sunoxolé	30
2) En bouillon ordinaire et en bouillon Martin sunoxolés	32
3) En bouillon glucosé à 1 % et sunoxolé	33
II. Recherche des propriétés stérilisantes (<i>essais de stérilisation de cultures de bacille diphtérique par le sunoxol</i>)	35
1) Essais de stérilisation d'une culture en bouillon ...	35
2) Méthode du fil (Koch)	36
3) Comparaison du Novarsénobenzol et de la Gonacrine avec le Sunoxol dans leur action in vitro sur le bacille de Löffler	37
CHAPITRE III. — Technique clinique	39
I. Observations personnelles	41
II. Observations non personnelles	52
III. Comparaison des résultats cliniques du Novarsénobenzol et de la Gonacrine avec l'Oxyquinoléine	53
Conclusions	56
Bibliographie	57

